

実験的急性および慢性絞扼性神経障害の形態学的検討

著者	五味渕 聡志
号	1078
発行年	1991
URL	http://hdl.handle.net/10097/20472

氏 名（本籍）	志 聡 渡 味 五
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 1 0 7 8 号
学位授与年月日	平 成 3 年 3 月 28 日
学位授与の条件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学研究科 （博士課程）外科学系専攻
学 位 論 文 題 目	実験的急性および慢性絞扼性神経障害の形態学的 検討
論文審査委員	（主 査） 教授 櫻 井 実 教授 高 橋 徹 教授 小 暮 久 也

論文内容要旨

いわゆる絞扼性末梢神経障害は神経に対する急性もしくは慢性の圧迫によって起こるが、その病態生理に関しては未だ不明な点も多い。

これまでに本障害に対する実験的研究は数多くなされ、その研究法として、様々な動物モデルや評価法が考案されてきたが、それぞれに長短がある。

今回、私は従来の研究法の問題点をふまえ、今後の発展的研究の基礎を成すものとして、より実際の動物モデルを作製すること、および本障害モデルに起こる形態学的変化を定量的に評価する方法を検討することを目的として研究を行った。

まず定量的評価を行い得る観察法として扇形細裂標本法を選び、血管クリップを用いた急性圧迫障害モデルの、圧迫時間と神経線維の変性との関係を調べた。

先端圧20gの血管クリップを用いて、マウス坐骨神経を5分間から60分間圧迫し、1週間後に圧迫部の遠位から神経片を採取した。四酸化オスmium水溶液で固定後、ピンセット、細裂針を用いて実体顕微鏡下に扇形細裂を行い、完成した標本を光顕下に観察した。

その結果、従来の、いわゆる「ときほぐし標本法」で可能だった定性的な評価、すなわち一定長にわたり個々の有髄線維の状態を詳細に観察して変性線維と非変性線維とを判別することはもとより、その方法の問題点であった定量的評価、つまり全ての変性線維と非変性線維数を計測して圧迫時間と変性線維が全体に占める割合との関係を検討することも可能であった。

実際の測定の結果としては、各々の圧迫群内である程度の個体差はみられたものの、5分間から60分間までの圧迫では、変性線維が全体に占める割合と圧迫時間とは、正の相関を示していた。

また、この実験とは別に、数例の剖検例について扇形細裂標本法による標本の作製を行い、ヒトの末梢神経障害の検討にも、この方法が有用であることを確認した。

これらのことから、生検等、整形外科的領域を越えた臨床面での応用が期待できること、また、マウス以外の実験動物についても同様に、かつ容易に使用できると考えられることから、扇形細裂標本法は、末梢神経の種々の定性的・定量的な評価法として、極めて有効なものであると考えられた。

次に、観血的操作を要しない慣性障害モデルとして、マウス坐骨神経伸展位固定による牽引障害モデルを考案し、部位別に形態学的変化を検討した。より生理的な状態に近い状態で機械的因子を作用させ、血行には直接的な障害を与えないようにして本障害のモデルを作製することが、本実験の目的であった。

マウス左下肢を股関節屈曲位、膝関節伸展位、足関節背屈位にて1時間（対照群）、1週間、2

週間、1 カ月間ギプス固定した。

2 週間固定群に対して扇形細裂標本を作製した結果、本モデルにおいては、急性圧迫障害モデルとは異なり、完全に変性した線維はほとんどみられなかった。そのため、本モデルの評価法としては扇形細裂標本法は適当ではないと判断した。

部位別の変化の概要を把握する目的で、対照群、1 週間固定群、1 か月固定群についてそれぞれ膝関節部、その 8 mm 近位部、および遠位部の 3 か所で神経横断面の薄切標本を作製し、光顕下に観察を行った。その結果、1 週間固定群に、数本の変性線維と、マクロファージの出現を認めた。こうした変化は、対照群、1 か月固定群では明らかでなかった。詳細な検討には、電顕による観察が必要であると思われる。

また、それぞれの神経幹について全有髄神経数を測定するとともに断面積を計測し、断面が正円であったと仮定したときの神経幹の直径を算出した。さらに、単位面積における有髄神経数を算出した。3 か所のいずれにおいても有髄神経数には 1 週間固定群、1 か月固定群とも対照群とのあいだに統計学的有意差を認めなかった。しかし、1 か月固定群において膝関節部から遠位への直径の減少の程度が小さく、そのために対照群、1 週間固定群では遠位ほど増加していた単位面積あたりの有髄神経数が、膝関節部に比べ、遠位で減少する傾向を認めた。

こうした現象の背景には、神経内膜の変化が関与している可能性があるが、前述した 1 週間固定群における変化と同様、今後の検討課題として残された。

これまで、絞扼性神経障害の機械的因子としての牽引が、比較的長期にわたって作用したときの影響についての研究は、あまり行われていない。しかし、本疾患の病態解明ばかりでなく、末梢神経の伸展を伴う脚延長術等の治療を安全に行うためにも、今回作製したモデルはそれらの研究を進める基礎になり得るものと思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

肘部管症候群ともいわれる尺骨神経の慢性的麻痺で代表される絞扼性末梢神経障害は、四肢の痺れ、筋力低下の症状を呈し、日常診療において多く見られるものである。臨床的な治療としては末梢神経を圧迫している周囲の組織を切除し、除圧を図る事が行われているが、それでも神経の機能が復活しない症例も含まれ、その病態生理に関して未だ不明な点も多い。

もとより、末梢神経障害の臨床症例についての病態の究明には、このような動物実験による標本採取が不可欠である。そこで著者はマウスの坐骨神経を実験モデルとして、血管クリップを用いた急性圧迫障害における圧迫の時間と神経線維の変性の関係を先ず明らかにした。

神経線維の病態を観察する方法として著者は独自の方法を開発してこれを用いた。即ち酸化オスミウム水溶液で新鮮採取組織を固定した後、実体顕微鏡下にピンセットを細い針を用いて線維束を崩し、ミエリンの黒く染色された形態の変化を観察するものである。いわゆる「解きほぐし標本法」といわれるものであり、正確に変性および非変性の線維が区別され、その数を定量的に観察する事が可能である。計測の結果、圧迫の時間、およびその強さに対応する変性線維の数が、正の相関を示す事実をとらえる事が出来た。

一方、絞扼性末梢神経障害の一つの形である長期間に亘る神経線維の牽引について、同様の実験を組み立てた。この際血行には直接的な障害を与えない範囲においてマウスの股関節、膝関節を固定して、最低1週間、最長1カ月に及ぶ末梢神経伸展を保つ処置を施した。その結果急性圧迫障害と全く異なり、神経線維の直径がやや細くなるものの、変性像を示す事は極めて少なかった。詳細な検討にはなお電顕による観察が必要であろう。

これまでの絞扼性神経障害の機械的因子として、牽引が一つ想定されていたが、本研究では牽引よりも圧迫が大きな要因である事を明らかにした優れた研究である。また、末梢神経の病態を観察する方法として、独自の解きほぐし標本法を確立した事は、この領域の研究を展開させたものとして十分学位論文に相当するものといえる。